



PCT/FR2004/003286

REC'D 07 MAR 2005

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 DEC. 2004

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0) 1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

17 DEC 2003

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0314796

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

17 DEC. 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 240860 D21557 ANB

Confirmation d'un dépôt par télecopie

N° attribué par l'INPI à la télecopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de brevet

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale

N° _____ Date _____

N° _____ Date _____

N° _____ Date _____

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE DE SYNTHÈSE EN CONTINU DE MONOALKYL HYDRAZINES A GROUPE ALKYLE FONCTIONNALISE

**4 DECLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date _____ N° _____

Pays ou organisation

Date _____ N° _____

Pays ou organisation

Date _____ N° _____

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Personne morale Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

ISOCHEM

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

1304828502

Domicile
ou
siège

Rue

12, quai Henri IV 75004 PARIS

Code postal et ville

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télecopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 2/3

BR2

REMISE DES PIÈCES
DATE

Réservé à l'INPI

LIEU
**17 DEC 2003
75 INPI PARIS 34 SP**

N° D'ENREGISTREMENT
0314796

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom _____

Prénom _____

Cabinet ou Société _____

N ° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel _____

Adresse	Rue _____
	Code postal et ville _____
	Pays _____

N ° de téléphone (facultatif) _____

N ° de télécopie (facultatif) _____

Adresse électronique (facultatif) _____

240860 ANB

Cabinet REGIMBEAU

20, rue de Chazelles

75847 PARIS CEDEX 17

01 44 29 35 00

01 44 29 35 99

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Oui
 Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

Oui
 Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (*joindre un avis de non-imposition*)
 Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (*joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence*): AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe

**Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes**

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

02-1001

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

L. MARIELLO



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° ... / ...

2/3



REMISE DES PIÈCES	
DATE	Réervé à l'INPI
LIEU	17 DEC 2003 75 INPI PARIS 34 SP
N° D'ENREGISTREMENT	0314796
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 011001

Vos références pour ce dossier (facultatif)		240860 ANB
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date [] N° Pays ou organisation Date [] N° Pays ou organisation Date [] N°
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (ou demanditaire)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
Prénoms		
Forme juridique		ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTÈRE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE
N° SIREN		421980092
Code APÉ-NAF		
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel Ange 75016 PARIS
	Code postal et ville	[]
	Pays	
Nationalité		FRANCE Française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (ou demanditaire)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		396917744
Code APÉ-NAF		
Domicile ou siège	Rue	43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE
	Code postal et ville	[]
	Pays	
Nationalité		FRANCE Française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
		L. MARIELLO

- 5 La présente invention concerne un procédé de synthèse en continu de monoalkylhydrazines à groupe alkyle fonctionnalisé.

Au sens de la présente invention, on entend par «monoalkyl-hydrazine» toute hydrazine de formule $\text{NH}_2\text{-NH-R}$ dans laquelle R représente un groupe alkyle fonctionnalisé, c'est-à-dire comprenant au moins une fonction choisie dans le groupe constitué par une insaturation carbone-carbone (cas de l'allyle hydrazine) ou carbone-azote, un groupe hydroxyle (cas de la 2-hydroxyethyl hydrazine), un groupe alkoxy (cas de la 2-méthoxyethyl hydrazine) ou phénoxy (cas de $\text{Ph-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-NH}_2$), un groupe acide carboxylique, une fonction amine tertiaire (cas de $(\text{Me})_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-NH}_2$) ou un groupe phényle (cas de $\text{Ph-CH}_2\text{-NH-NH}_2$).

Les monoalkyl-hydrazines, notamment l'allylhydrazine, sont des composés fréquemment utilisés comme intermédiaires dans la fabrication de médicaments.

A l'heure actuelle, les seules méthodes de synthèse décrites dans la littérature scientifique font appel à l'hydrate d'hydrazine N_2H_4 et aux nitrosamines. Dans le cas particulier de la synthèse de l'allylhydrazine, la première méthode consiste à ajouter progressivement 1,28 moles de bromure d'allyle dans 8,96 moles de monohydrate d'hydrazine, ce qui correspond à un rapport molaire de 7. Au cours de l'addition, la température doit être maintenue inférieure à 40°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé sous reflux à 70°C pendant une heure. Après l'extraction à l'éther et distillation, on obtient un mélange constitué de 57% de monoallylhydrazine ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NHNNH}_2$), 11% de diallylhydrazine ($(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NNH}_2$) et de triallylhydrazine. La mise en œuvre d'un rapport plus élevé diminue la quantité de monoallylhydrazine au profit de la diallylhydrazine (rendement en $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NNH}_2$ de 34,6%). Les difficultés de l'allylation se situent au niveau de la non sélectivité et de la séparation de l'allylhydrazine dans les mélanges mono-, di-, tri-allylhydrazine / eau/ N_2H_4 (Ioffe B.V. et al. Zh. Org. Khim (1967) 3(6), 938-8). Une série de brevets (JP 93-256100 ; JP 93-

261194 ; JP 7118218 ; JP 7112963) faisant appel à différentes méthodes ont été déposés pour parvenir in-fine à un composé de haute pureté.

Une seconde méthode de synthèse de l'allylhydrazine consiste en une nitrosation de l'allylamine à basse température (5°C) suivie d'une hydrogénéation chimique (LiAlH₄) du dérivé nitrosé (1-nitrosoallylamine) en milieu éthéré. Le rendement réactionnel ne dépasse pas 42%. Cependant, le produit issu de la première étape doit être manipulé avec beaucoup de précautions à cause de sa toxicité (composé hautement cancérogène), ce qui pose industriellement des problèmes de mise en exploitation. De plus, l'utilisation de LiAlH₄ impose l'absence de traces d'eau, des réacteurs étanches et des solvants anhydres (éther diéthylique), ce qui a pour effet d'augmenter les risques d'inflammation du mélange réactionnel.

D'autre part, il est reconnu que pour la préparation de différentes hydrazines, on peut faire appel à la réaction dite de « Raschig », qui consiste à synthétiser la monochloramine par réaction de l'ammoniac sur une solution d'hypochlorite de sodium et à faire réagir la monochloramine formée sur une amine pour obtenir l'hydrazine correspondante. Ce procédé est assez difficile à mettre en œuvre parce qu'il nécessite deux étapes distinctes, la première réalisée à froid pour la synthèse de la monochloramine et la deuxième réalisée à chaud, pendant laquelle est effectuée la synthèse de l'hydrazine. Par ailleurs, la monochloramine doit se trouver en présence d'un excès suffisant d'amine dans les solutions intermédiaires de manière à éviter des réactions secondaires de dégradation, et par la suite le procédé exige toujours des quantités très importants de solutions à traiter. Cependant, ce procédé ne peut pas être appliqué pour la préparation de toutes les alkyl-hydrazines et surtout pas pour la préparation d'alkyl-hydrazines monosubstituées. En plus, le traitement des solutions de synthèse nécessite l'extraction de l'eau puis de l'amine, ce qui exige des opérations onéreuses.

Les inventeurs ont maintenant découvert un nouveau procédé de synthèse de monoalkyl-hydrazines, en particulier de l'allylhydrazine. Ce procédé mis en œuvre en continu est basé sur une transposition du procédé Raschig, et il consiste à préparer la chloramine par action de l'hypochlorite de sodium sur l'ammoniac à basse température, et ensuite, à faire agir la chloramine ainsi produite sur l'alkyl-amine en milieu

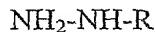
homogène ou hétérogène, puis à recycler l'amine et à extraire l'hydrazine formée.

L'amine de départ peut être recyclée.

L'invention permet de disposer d'un procédé simple et économique pour l'obtention d'alkyl-hydrazines.

5

La présente invention a donc pour objet un procédé de synthèse en continu d'une monoalkyl-hydrazine de formule (I)



dans laquelle R représente indépendamment un radical alcényle en C₂-C₆, un radical alcynyle en C₂-C₆, un radical alkyle linéaire en C₁-C₅ contenant au moins une fonction imino (-C=N-) ou un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié portant au moins un groupement fonctionnel choisi dans le groupe constitué par les radicaux OH, alkoxy en C₁-C₆, C=NH, C≡N, phénoxy, -COOH, COO-alkyle en C₁-C₆, phényle ou NR₃R₄, R₃ et R₄ représentant indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C₁-C₆ ou formant un cycle en C₂-C₆; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser la monoalkyl-hydrazine de formule (I) dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 25 et 45°C une monochloramine avec une amine anhydre de formule NH₂-R (II), R ayant la même signification que pour la formule (I); puis
- b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température du milieu de démixtion ne dépasse pas les températures d'ébullition des composés; et
- c) isoler à partir de la phase organique ainsi obtenue la monoalkyl-hydrazine de formule (I).

Lors de l'étape a), la monochloramine et l'amine anhydre de formule (II) sont avantageusement introduites de manière simultanée.

La synthèse de la monoalkyl-hydrazine de formule I dans l'étape a) est effectuée en milieu homogène ou en milieu hétérogène dans un réacteur approprié, qui est avantageusement un réacteur tubulaire agité. Le réacteur tubulaire permet d'éviter un contact entre la monoalkyl-hydrazine naissante et la monochloramine et ainsi il permet d'éviter une réaction d'oxydo-réduction entre ces deux réactifs. Le front réactionnel se

déplace le long du tube et la monoalkyl-hydrazine n'est plus en contact avec la monochloramine injectée à la base du réacteur.

Selon une variante avantageuse de l'invention, la concentration en ions hydroxyles dans le milieu de réaction de l'étape a) est comprise entre 0,3 et 0,8 mol.l⁻¹.

- 5 Selon une variante avantageuse de l'invention, à l'étape a), le rapport molaire amine anhydre de formule II/monochloramine est compris entre 18 et 30, les bornes étant incluses. Le temps de réaction est variable et dépend de la température à laquelle s'effectue la réaction et du rapport des concentrations des réactifs. Par exemple, dans le cas de la synthèse de la monoallyhydrazine, dans la gamme des rapports de
- 10 concentrations donnée et à 25°C, le temps de réaction est de l'ordre de 2 à 10 minutes.

Selon une variante avantageuse de l'invention, préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium dans le mélangeur soit compris entre 2 et 6%. Le mélangeur est avantageusement maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.

- 15 Ainsi, selon cette variante de l'invention, la réaction de la monochloramine avec l'amine anhydre de formule (II) s'effectue en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à une température comprise entre 25 et 45°C. A la sortie du réacteur de l'étape a), c'est-à-dire en fin de réaction, la concentration en hydroxyde de
- 20 sodium est inférieure à 0,3 mol/L. La concentration en soude ne doit pas être trop élevée sinon le mélange réactionnel risque de démixter par relargage. En cas de relargage, il faudrait alors faire intervenir un réacteur du type réacteur piston agité.

25 Lors de la réaction de synthèse de la monoalkyl-hydrazine, de l'acide chlorhydrique est également formé. L'alcalinisation de la monochloramine, c'est-à-dire l'ajout d'une base forte telle que la soude, permet de neutraliser l'acide formé, afin d'éviter toute protonation locale de l'amine au moment du mélange et ainsi éviter la formation d'une monochloramine substituée, qui pourrait engendrer la formation d'alkyl-hydrazines di- ou tri-substituées. La quantité de base forte ajoutée doit être suffisante pour neutraliser tout l'acide formé. De plus, la vitesse de formation de l'hydrazine augmente avec l'alcalinité du milieu, ce qui n'est pas le cas des réactions de dégradation, telles que par exemple l'oxydation de l'hydrazine naissante par la chloramine.

La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et l'amine anhydre de formule (II) sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le réacteur. Les débits d'addition de l'amine anhydre de formule (II) et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 18 et 30, les bornes pouvant être incluses. Dans le cas de la synthèse de la monoallylhydrazine, la réaction de synthèse s'effectue en milieu homogène.

Lors de l'étape b), la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée est avantageusement telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%, de préférence de 30%. Dans ces conditions, le milieu démixte en deux phases dont l'une concentre la quasi-totalité des molécules organiques, notamment la monoalkyl-hydrazine et l'amine initiale, dans la phase légère (phase organique). Ce traitement à l'hydroxyde de sodium permet par démixtion d'éliminer au moins 70 à 80% en poids, selon le caractère organique (nombre d'atomes de carbones) de l'amine et de la monoalkylhydrazine, avantageusement environ 85% en poids de l'eau présente dans le milieu réactionnel et d'extraire l'ammoniac formé avec les sels dans la phase inférieure (phase aqueuse). Le taux d'eau diminue avec le nombre d'atomes de carbones ou au contraire augmente s'il y a des groupes fonctionnels hydrophiles.

Dans le cas de la synthèse de l'allylhydrazine par exemple, la température du milieu de démixtion de l'étape b) ne doit pas dépasser 80°C.

L'étape c) comprend avantageusement les étapes successives suivantes :

- i) isoler l'amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi et une solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
- ii) le cas échéant, purifier ladite solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule I.

La distillation, avantageusement conduite à pression atmosphérique, permet de récupérer en tête de colonne la totalité de l'amine anhydre de formule (II) initiale qui n'a pas réagi à une température de distillation égale ou légèrement supérieure à la température d'ébullition de ladite amine sans entraînement de la monoalkyl-hydrazine formée qui a une température d'ébullition plus élevée.

Ladite amine récupérée suite à l'étape i) est avantageusement réinjectée dans le réacteur de l'étape a). Ladite amine peut être réinjectée directement, sans traitement supplémentaire, au niveau du réacteur de l'étape a) où se forme la monoalkyl-hydrazine. La solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) est le cas échéant purifiée, avantageusement par distillation, qui peut être effectuée à pression atmosphérique. Cette distillation, appelée rectification finale, permet d'obtenir en tête de colonne un titre supérieur à 95%, avantageusement supérieur à 99%, en monoalkyl-hydrazine. Ladite distillation est éventuellement précédée d'une étape de démixtion en une phase organique et une phase aqueuse par ajout d'hydroxyde de sodium anhydre de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 30 et 50%. Cette étape de démixtion permet d'éliminer l'eau éventuellement encore présente dans la solution concentrée de monoalkyl-hydrazine obtenue suite à l'étape i).

La monochloramine introduite à l'étape a) est avantageusement préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- 15 α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis
- 20 β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine.

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression milieu « faiblement alcalin » un milieu dont la valeur de pH est d'environ 10 ± 1 .

- 25 Le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est avantageusement compris entre 2,5 et 3, les bornes étant incluses.

Le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est avantageusement compris entre 0,1 et 1,75, les bornes étant incluses, plus avantageusement il est d'environ 0,65.

Dans le cas où le réactif chloré mis en œuvre à l'étape α) est obtenu par dilution d'une solution d'hypochlorite haut titre à 100-120°chlorométrique, cette dilution présente

l'avantage de diminuer de 40% la teneur en chlorure de sodium. Ce traitement favorable pour l'environnement, permet un refroidissement de la solution d'eau de Javel, sans risque de cristallisation jusqu'à -15°C.

- Le procédé mis au point, objet de la présente découverte, permet d'obtenir une parfaite 5 sélectivité au niveau de la monoalkyl-hydrazine sans la présence de ses formes di- et tri- substituées, ce qui est une des originalités majeures par rapport aux procédés faisant intervenir une alkylation. On peut considérer que le procédé de synthèse selon l'invention ne conduit jamais à des produits di- ou tri- substitués. En effet, le réactif aminant non substitué, en l'occurrence la monochloramine, cède son groupe NH₂- à 10 l'amine de formule (II) par substitution nucléophile de type SN2. L'alkyl-hydrazine monosubstituée résultante conservera donc le même degré de substitution que l'amine précurseur. Ce procédé simple à mettre en œuvre évite les différents traitements antérieurs complexes d'isolement de la monoalkyl-hydrazine en présence de mélange H₂O-N₂H₄.
- 15 Le procédé de la présente invention permet donc non seulement la synthèse de la monoalkyl-hydrazine en continu, sans formation d'aucun intermédiaire toxique, mais il permet aussi l'obtention de ladite hydrazine avec un coût peu élevé.

L'exemple donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du 20 procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 1.

Signification des abréviations utilisées :

- R1 : réacteur 1
M : mélangeur
R2 : réacteur 2
25 CD1 : colonne de distillation n°1
CD2 : colonne de distillation n°2
1 : allylamine anhydre
2 : allylhydrazine
3 : Solution eau+NH₃+NaCl+NaOH

EXEMPLE : Préparation de la monoallylhydrazine-en continu

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

- 5 Un litre d'une solution d'hypochlorite de sodium élaborée par dilution de 50% d'une solution d'hypochlorite de haut titre (100 à 120° chlorométrique, soit après dilution $[NaOCl] = 2,14 \text{ mol.L}^{-1}$; $[NaCl] = 0,85 \text{ mol.L}^{-1}$) et un litre de solution ayant une concentration en ammoniac de $3,60 \text{ mol.L}^{-1}$ et en chlorure d'ammonium de $2,38 \text{ mol.L}^{-1}$ sont introduits en continu dans un réacteur agité (R1) à raison de 5 mL.min^{-1} chacun
10 10 (soit 6 g/min de solution d'hypochlorite à 48°chlorométrique et 5,05 g/min du mélange ammoniacal $NH_3 + NH_4Cl$).

La température au sein du réacteur est maintenue entre -8°C et -11°C, et le pH de la réaction est voisin de 10. A la sortie de R1, on obtient une solution de monochloramine de titre supérieur à 1 mol.L^{-1} , ce qui correspond à un rendement proche de 100% par rapport à l'hypochlorite de sodium.
15

A la sortie de R1, la solution de monochloramine obtenue ci-dessus (2 litres) est alcalinisée par introduction en continu d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium (0,39 litre à 30% en poids) au sein d'un mélangeur M à double enveloppe maintenu à basse température entre -9°C et -11°C. L'homogénéisation est assurée par entraînement magnétique.
20

La synthèse de la monoallylhydrazine est effectuée au moyen d'un agitateur tubulaire R2 agité. La monochloramine alcalinisée (2,39 litres), issue de l'enceinte de mélange M, et l'allylamine anhydre (3,25 litres soit 2,46 kg car la densité est de 0,760) sont introduits simultanément à la base du réacteur au moyen de pompes doseuses. Le débit
25 de l'allylamine anhydre est de 16,46 mL/min et une partie de la réaction est effectuée en milieu homogène à 35°C. La concentration finale en NaOH au sortir de R2 est de 0,3 mol.L⁻¹.

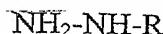
Le présent procédé est caractérisé en ce que l'on ajoute, à la liqueur réactionnelle homogène (5,6 kg), de l'hydroxyde de sodium, selon un titre massique compris de préférence entre 30 et 40%, sous refroidissement de manière que la température ne dépasse pas 45°C. Dans ces conditions, on obtient deux phases dont l'une légère (environ 2 kg) contient la totalité des organiques, c'est à dire la monoallylhydrazine et

l'allylamine en excès. Ce traitement permet ainsi d'éliminer entre 80 et 85% en poids de l'eau présente dans les solutions de synthèse.

- L'obtention de la monoallhylhydrazine nécessite ensuite deux étapes successives :
- récupération de l'allylamine qui n'a pas réagi par distillation de la phase à la 5 pression atmosphérique. On récupère environ 1,7 kg d'amine anhydre à une température de 52°C (colonne de distillation CD1), qui est réinjecté sans traitement dans le réacteur R2.
 - Purification de la solution obtenue en pied de colonne (colonne de distillation CD2) après séparation par addition d'hydroxyde de sodium (40 à 50%). Avant 10 purification, la phase légère a un titre en monoallhylhydrazine au moins égal à 95%.
Après purification, on obtient de la monoallhylhydrazine ayant un degré de pureté supérieur à 99%. Le rendement en monoallylhydrazine par rapport à l'allylamine consommée est supérieur à 80%.

REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de synthèse en continu d'une monoalkyl-hydrazine de formule (I)



dans laquelle R représente indépendamment un radical alcényle en C₂-C₆, un radical alcynyle en C₂-C₆ un radical alkyle en C₁-C₅ contenant une fonction imino (-C=N-) ou un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié portant au moins un groupement fonctionnel choisi dans le groupe constitué par les radicaux OH, alkoxy en C₁-C₆, C≡NH, C≡N, phénoxy, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆, phényle ou NR₃R₄, R₃ et R₄ représentant indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C₁-C₆ ou formant un cycle en C₂-C₆ ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

15 a) synthétiser la monoalkyl-hydrazine de formule (I) dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 25 et 45°C une monochloramine avec une amine anhydre de formule NH₂-R (formule (II)), R ayant la même signification que pour la formule (I) ; puis

20 b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température du milieu de démixtion ne dépasse pas les températures d'ébullition des composés ; et

c) isoler à partir de la phase organique ainsi obtenue la monoalkyl-hydrazine de formule (I).

- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, à l'étape a), le rapport molaire amine anhydre de formule II/monochloramine est compris entre 18 et 30.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le réacteur approprié utilisé à l'étape a) est un réacteur tubulaire agité.

30

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par

ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le mélangeur est maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée lors de l'étape b) est telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%.

10

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape c) comprend les étapes successives suivantes :

15

- i) isoler l'amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi et une solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
- ii) le cas échéant, purifier ladite solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I).

20

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ladite amine anhydre de formule (II) qui n'a pas réagi récupérée suite à l'étape i) est reinjectée dans le réacteur de l'étape a).

25

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la solution concentrée de monoalkyl-hydrazine de formule (I) est purifiée par distillation, ladite distillation étant éventuellement précédée d'une étape de démixtion en une phase organique et une phase aqueuse par ajout d'hydroxyde de sodium anhydre de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 30 et 50%.

30

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la monochloramine est préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :
- 5 a) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis
- 10 b) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape a), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine
- 15 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est compris entre 2,5 et 3.
- 20 12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est compris entre 0,1 et 1,75, avantageusement il est d'environ 0,65.

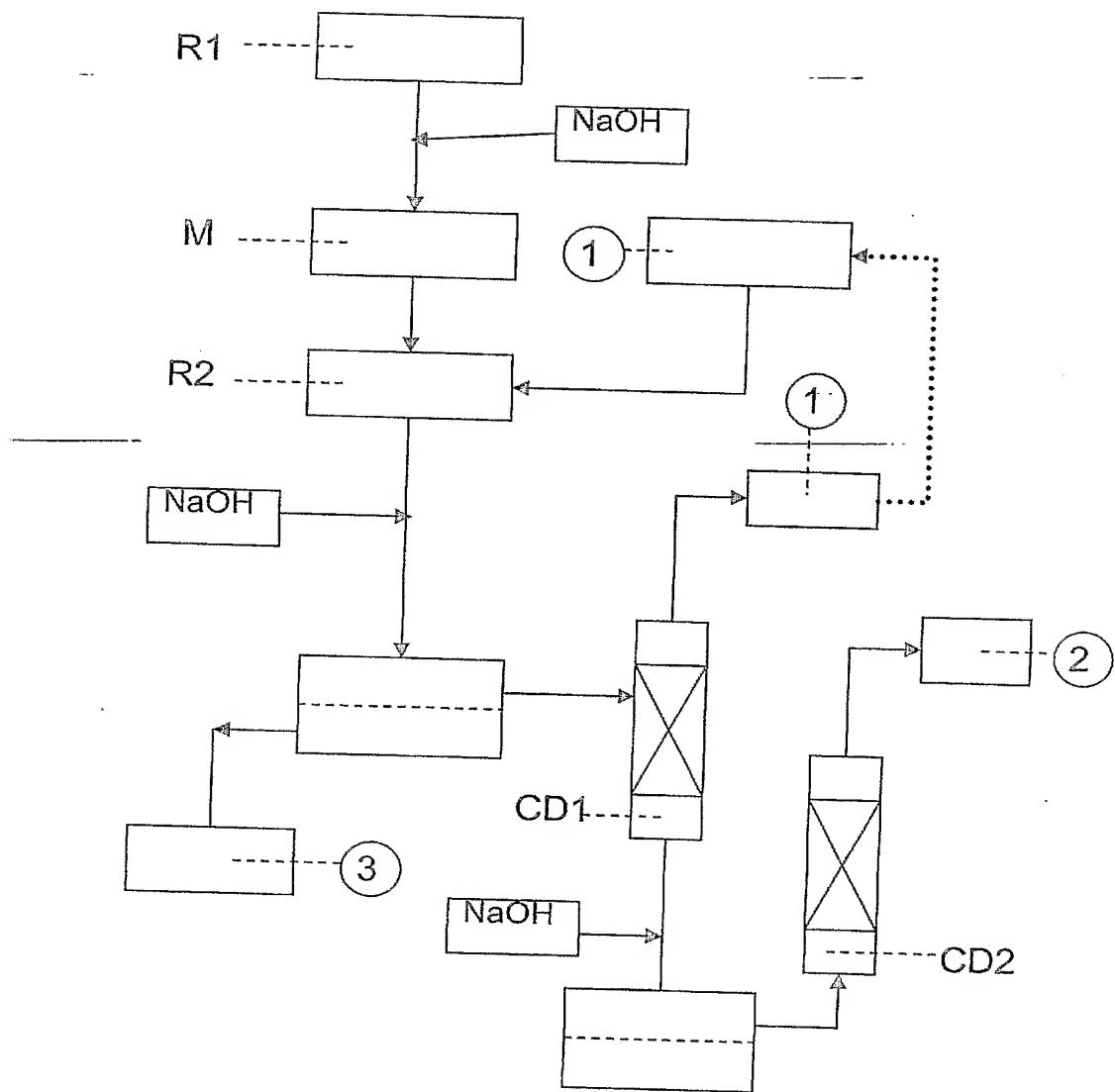


Figure 1

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INPI
N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/2

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

240860 D21557 ANB

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE DE SYNTHÈSE EN CONTINU DE MONOALKYL HYDRAZINES A GROUPE ALKYLE FONCTIONNALISE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

ISOCHEM : 12, quai Henri IV 75004 PARIS - FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange 75016 PARIS FRANCE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 : 43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		DELALU Henri
Prénoms			
Adresse	Rue	35, rue Bichat	
	Code postal et ville	69002 LYON / FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		COLAS-DURICHE Cécile
Prénoms			
Adresse	Rue	159, Chemin de Suzon	
	Code postal et ville	33400 TALENCE / FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		BERTHET Jacques
Prénoms			
Adresse	Rue	23, rue Antoinette	
	Code postal et ville	69003 LYON / FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

92-1001



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

reçue le 28/01/04

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2/2/...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	240860-D21557 ANB
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE DE SYNTHÈSE EN CONTINU DE MONOALKYL HYDRAZINES A GROUPE ALKYLE FONCTIONNALISE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

ISOCHEM 12, quai Henri IV 75004 PARIS - FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange 75016
PARIS FRANCE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1: 43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom	LEURENT Philippe	
Prénoms		
Adresse	Rue	1, Résidence de l'Ile Chemin de la Loge
	Code postal et ville	31400 TOULOUSE / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	1 1 1 1 1
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	1 1 1 1 1
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

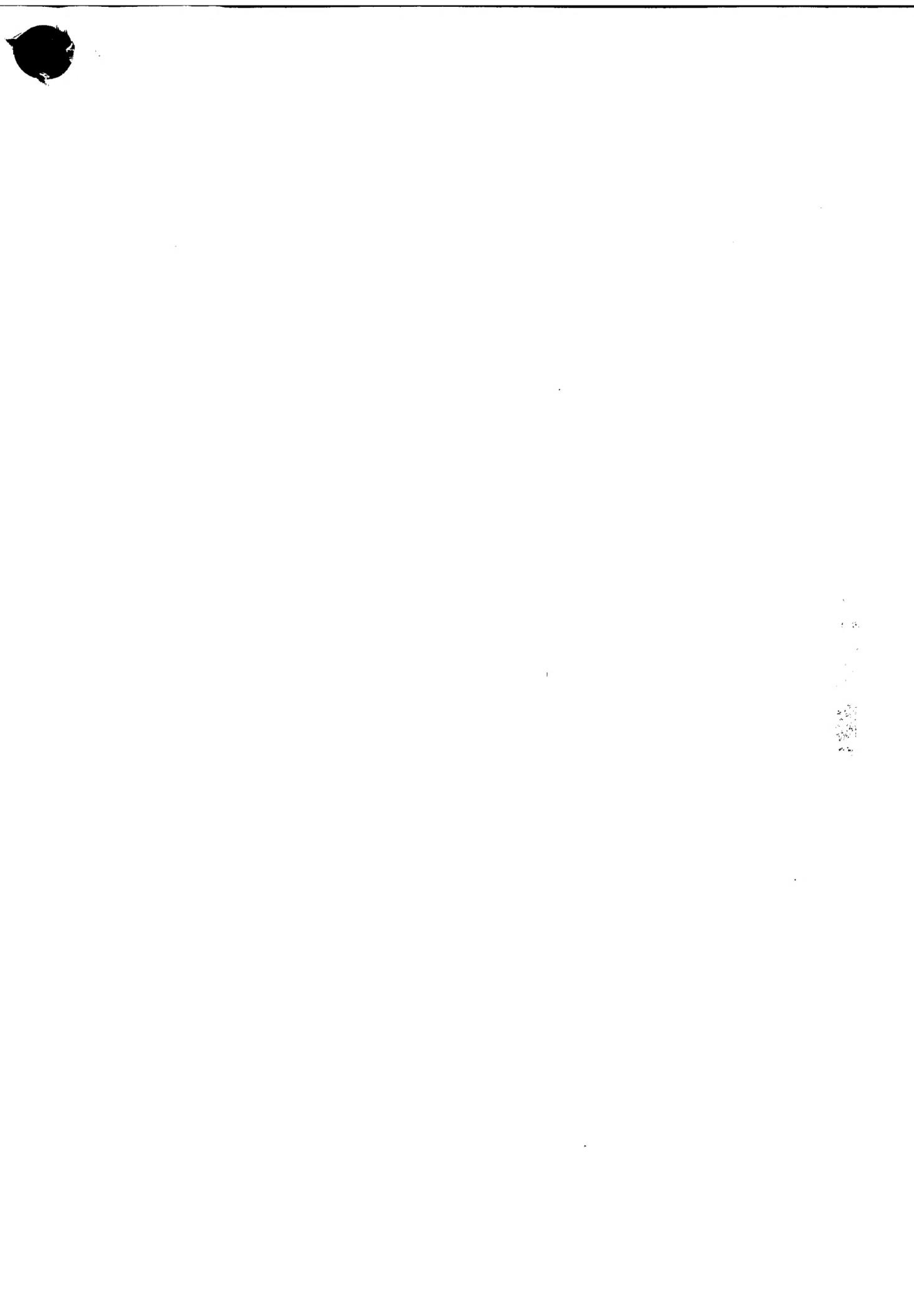
DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

92-1001



PCT/FR2004/003286

